Guía de la USP acerca de los Procedimientos a seguir para la Calibración Mecánica y la Prueba de Verificación del Desempeño de los Aparatos 1 y 2

Alcance:
Este documento proporciona una descripción de las mejores prácticas asociadas con la calibración mecánica y la prueba de verificación del desempeño para los aparatos de disolución de canastilla y de paletas de la USP y sus montajes de prueba. Las mejores prácticas descritas en este documento se han desarrollado en base a la experiencia adquirida por el laboratorio de USP y a las sugerencias del Comité de Expertos en Formas Farmacéuticas de los Capítulos Generales de la USP; Subcomité A de Pruebas de Verificación del Desempeño (ciclo 2015-2020). Estas mejores prácticas están destinadas a proporcionar un intervalo operativo y una capacidad de proceso mejorados para la prueba de disolución centrándose en los parámetros críticos del aparato y la prueba. Excepto cuando este documento se refiera específicamente a los requisitos farmacopeicos de la USP-NF, la información contenida en este documento no es vinculante y su objetivo es ayudar al laboratorio de disolución en su esfuerzo por obtener resultados válidos de las pruebas de disolución, al garantizar que el montaje funcione bien dentro de los intervalos operativos previstos del aparato/prueba.

En algunos casos, las recomendaciones dadas aquí son más estrictas y completas que la información que se encuentra en el Capítulo General <711> *Disolución* de la USP. Estas recomendaciones se brindan como mejores prácticas y no pretenden reemplazar el contenido del <711>. El Capítulo General <711> *Disolución,* es un texto oficial de la USP y está sujeto a acuerdos de armonización.

Partes Interesadas:
Científicos, técnicos y gerentes de laboratorio con experiencia práctica en pruebas de disolución que emplean la prueba de verificación del desempeño.

Descargo de responsabilidad:
Ciertos equipos, instrumentos, proveedores o materiales comerciales pueden reconocerse en figuras contenidas en las guías a continuación. Tal identificación, ya sea de una marca o de un producto, no implica aprobación, respaldo o certificación por parte de la USP; ni implica que el equipo, instrumento, proveedor o material sea necesariamente el mejor disponible para el propósito que nos ocupa, ni que cualquier otra marca o producto haya sido juzgado ser insatisfactorio o inadecuado.

Esta versión del documento representa un esfuerzo continuo para proporcionar información detallada que describa los procedimientos que, de ser usados, asegurarán que el montaje de la prueba de disolución esté debidamente calificado. Este documento puede ser revisado a medida que se disponga de nueva información relevante para lograr el objetivo anterior.

I. Introducción

La calificación de instrumental analítico (AIQ), que incluye la calificación del diseño (DQ), la calificación de la instalación (IQ), la calificación operativa (OQ) y la calificación del desempeño (PQ), cuenta con amplia aceptación (en todos los casos, las siglas en inglés). El capítulo general <1058> de USP, *Calificación de Instrumentos Analíticos*, describe a la AIQ en detalle.[Nota: todos los capítulos generales de la USP numerados por encima de 1000 son solo para fines informativos. Consulte: *Advertencias y Requisitos Generales* para obtener más detalles]. Para los montajes de disolución, los pasos de calibración mecánica de esta guía deben satisfacer la OQ y partes de la IQ. La PQ puede satisfacerse mediante la prueba de verificación de desempeño (PVT), y para respaldarlo, la USP dispone del Estándar de Referencia (ER) Prednisona – Estándar de Verificación del Desempeño de la Disolución, para usarlo en la calificación del Aparato 1 (canastilla) y el Aparato 2 (paleta).

II. Definiciones

Aparato: La unidad básica para la prueba de desempeño in vitro de unidades de dosificación. El aparato consta de un recipiente (vaso) para la unidad de dosificación y el medio de disolución, un dispositivo para promover la agitación del medio de disolución (elemento de agitación), un control de temperatura y un soporte para mantener el vaso y el elemento de agitación en una orientación fija. Por lo general, el montaje de la prueba de disolución agrupa de seis a ocho aparatos.

Elemento de agitación: Una combinación de paleta, canastilla y/o ejes rotatorios, utilizados para promover el movimiento del medio de disolución relativo a la unidad de dosificación a ser analizada.

Posición: Ubicación dentro de un montaje de prueba de disolución en el que se emplea un aparato particular.

Montaje: Combinación de múltiples aparatos que proporciona tanto el control de la temperatura, como de los elementos de agitación y provee la oportunidad de un inicio simultáneo o individual (es decir, escalonado) de los aparatos.

Placa de Soporte de los Vasos (placa base): Elemento estructural del montaje de la prueba que fija y proporciona soporte a los vasos durante la prueba. Algunos diseños de montaje utilizan la placa de la unidad motriz para posicionar los vasos.

Unidad Motriz Principal de Disolución: Estructura de soporte del mecanismo motriz y de los elementos de agitación. Las partes móviles de la unidad motriz se protegen de la contaminación mediante una cubierta que también provee protección al operador contra lesiones. En algunas configuraciones, también puede posicionarse la unidad motriz principal de tal forma que previene la pérdida del medio debida a la evaporación.

Sistema de Disolución: El montaje de la prueba conectado a la unidad de filtro y muestreo, pero sin instrumentos como lo serían un espectrofotómetro UV/VIS o un cromatógrafo HPLC.

Corrida: Terminología común para la ejecución de un experimento de disolución individual. Como se indica en la sección de *Interpretación* en <711> *Disolución*, el conjunto de muestra más pequeño analizado se compone de seis unidades de dosificación. Una corrida puede incluir múltiples intervalos de muestreo, pero se concluye al retirar las alícuotas de la muestra (con filtración) en el tiempo de muestreo final especificado.

III. Calibración Mecánica

A. *Entorno:* Se usan mesas de trabajo para ubicar el equipo de disolución. Una mesa de trabajo adecuada debe estar nivelada, ser firme y proveer una masa inercial elevada para limitar la vibración. Perturbaciones tales como apoyar los recipientes de soluciones de gran volumen pueden producir vibraciones transitorias, pero no deberían afectar el nivelado de la superficie. Debe evitarse la presencia de equipos de ultrasonido, HPLC, agitadores y otros que puedan producir vibraciones.

B. *Nivelación de la mesa de trabajo*: se debe usar un nivel digital o de burbuja para medir la inclinación de la mesa de trabajo en dos direcciones ortogonales. La inclinación de la superficie superior de la mesa de trabajo no deberá ser mayor de 1°. La influencia de la inclinación de la superficie de la mesa de trabajo en el montaje de disolución se compensa mediante el uso de dispositivos de nivelación (consulte Cumplimiento de los Componentes, Base del Soporte del Vaso a continuación).

C. *Montaje*: todos los vasos y las partes individuales de los elementos de agitación (ejes, canastillas, paletas o aspas de las paletas) deben identificarse y documentarse de manera individual, manteniéndolos en la misma posición y en el mismo montaje de prueba para todas las corridas de disolución. Para facilitar la identificación y la conservación de registros, deben identificarse sistemáticamente las posiciones del aparato sobre la placa de soporte de los vasos en el montaje de la prueba de disolución.

D. *Cumplimiento de los Componentes*

1. 1. ***Canastilla (Aparato 1)*** – Las dimensiones de la canastilla deben cumplir con la Figura 1: Elemento de Agitación de la Canastilla. Utilice un micrómetro y/o un calibre con vernier para medir las dimensiones requeridas. El cilindro de malla de la canastilla debe estar en ángulo recto con respecto al plano de los anillos inferior y superior. Utilice una escuadra de ingeniero, un conjunto de calibres fijos en láminas [*feeler gauge*] o bloques [*gague block*] y un calibre con vernier para determinar la desviación (por ejemplo, una desviación de 0,5 mm sobre una altura de 37 mm es de aproximadamente 1 grado). La malla no tiene defectos graves ni acumulación de residuos del medio u otros componentes de la formulación.

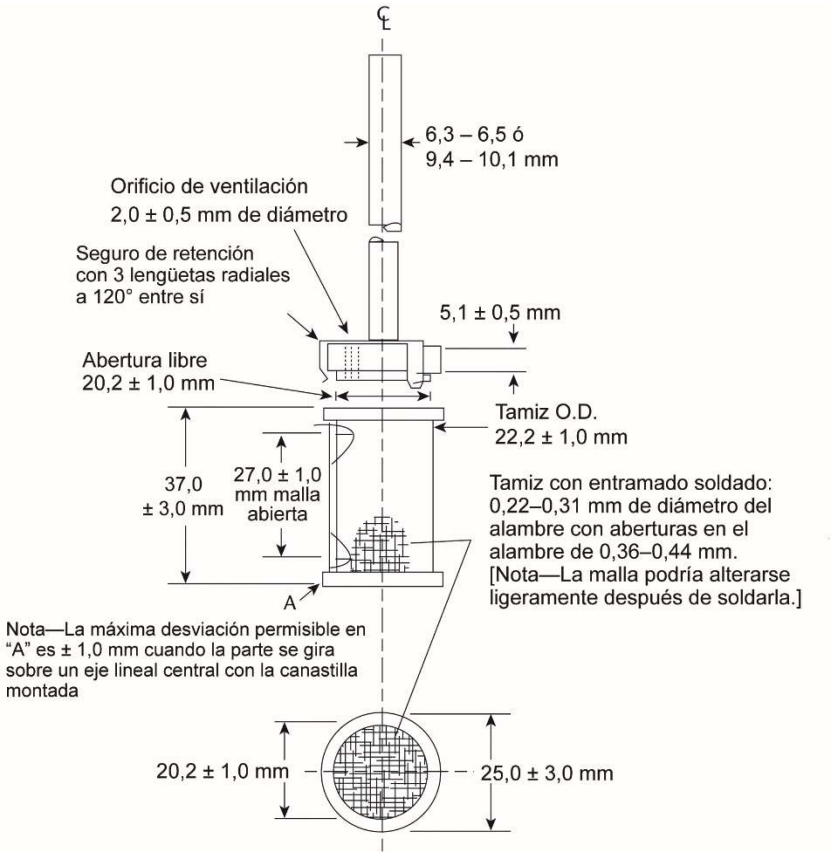

Figura 1. Elemento de Agitación de la Canastilla

2. **Paleta (Aparato 2) –** Las dimensiones de la paleta deben cumplir con la Figura 2: Elemento de Agitación de Paleta. Utilice un micrómetro y/o un calibre con vernier. Las superficies de las aspas de la paleta y del eje deben estar en buenas condiciones, libre de defectos groseros, sin raspaduras, y si están recubiertas, las superficies recubiertas también deben estar libres de raspaduras, peladuras o picaduras importantes y, por lo demás deberán estar intactas.

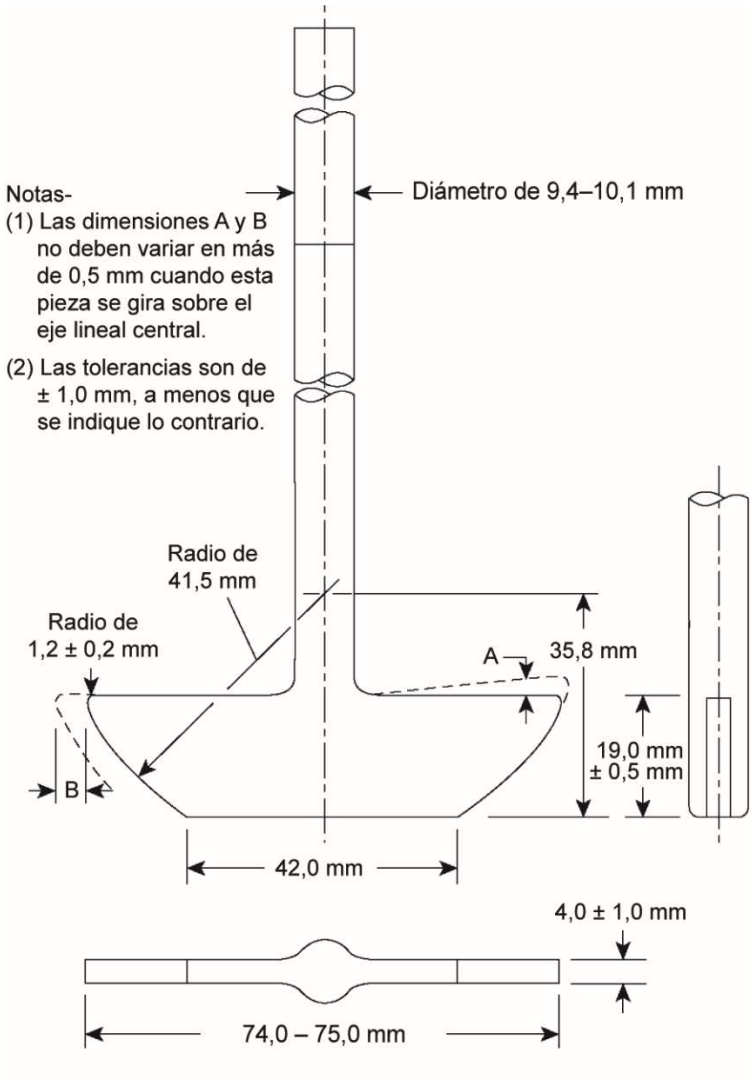

Figura 2: Elemento de Agitación de Paleta

3. ***Vaso*** – El vaso es cilíndrico, con fondo semiesférico y con una de las siguientes dimensiones y capacidades: para una capacidad nominal de 1 L, la altura es de 160 a 210 mm y su diámetro interno es de 98 a 106 mm; para una capacidad nominal de 2 L, la altura es de 280 a 300 mm y su diámetro interno es de 98 a 106 mm; y para una capacidad nominal de 4 L, la altura es de 280 a 300 mm y su diámetro interno es de 145 a 155 mm. Las paredes del vaso tienen un reborde en el extremo superior. Se puede utilizar una tapa ajustada para retardar la evaporación del medio. Existe información de proveedores que pueden proporcionar las dimensiones de los vasos. Para medir las dimensiones directamente, utilice un calibre con vernier o un calibre de profundidad. Algunos estudios muestran que dimensiones distintas, especialmente el diámetro interno, pueden producir diferentes velocidades de disolución, aunque esas dimensiones estén dentro del intervalo de tolerancia de los vasos. Para reducir la variabilidad sugiere utilizar vasos de dimensiones parecidas durante una misma corrida. Las superficies internas del vaso están limpias, sin raspaduras ni corrosión visible.

E. *Alineaciones*

1. ***Placa de Soporte del Vaso (placa base)***: La inclinación de la placa base no es mayor de 0,5° en cada una de las dos direcciones ortogonales (normalmente, se mide de lado a lado y de adelante hacia atrás; consulte la Figura 3). La mayoría de los diseños de las placas base permiten ajustar la nivelación, si fuera necesario, generalmente girando los tornillos de ajuste en los pies del soporte y del marco del montaje. También debe tomarse en cuenta la presión que ejerce la masa del baño de agua, cuando está lleno, sobre la estructura del montaje de prueba. Por consiguiente, la nivelación de la placa del soporte del vaso se debería confirma con el tanque de agua lleno. Debe evaluarse visualmente la condición de la placa de soporte de los vasos, y ésta debe aparecer uniforme, nivelada y sin alteraciones ni deformaciones. La placa de soporte de los vasos debe resistir la deformación cuando esté bajo la presión de los vasos llenos.

Figura 3. Medición de la nivelación de la placa de soporte de los vasos utilizando un transportador digital.

2. ***Verticalidad del eje***: Use un transportador digital para verificar la verticalidad de los elementos de agitación. Mida la verticalidad de cada elemento de agitación en dos posiciones ortogonales (consulte la Figura 4). La lectura ideal obtenida en una superficie vertical es de 90,0°. No deberá haber una desviación de más de 0,5°, para una medición de 90,0°.

Figura 4. Medición de la verticalidad del eje usando un transportador digital.

3. ***Verticalidad del vaso*:** Use un transportador digital para medir la verticalidad de cada vaso en el montaje de disolución. Verifique la verticalidad de cada vaso en dos posiciones orientadas a 90° alrededor del eje del vaso. Las mediciones se realizan en la superficie interna del vaso. La lectura ideal obtenida en una superficie vertical es de 90,0°. No deberá haber una desviación de más de 0,5° para una medición de 90,0°.

4. ***Centrado***: Determine el centrado del eje del elemento de agitación dentro del vaso para cada posición. Se puede evaluar el centrado para el elemento de agitación colocado dentro del vaso, tal como ocurriría durante la prueba. Mida el centrado con respecto al vaso cilíndrico en dos lugares. La medida superior se toma a no más de 2 cm por debajo del reborde del vaso. La medida más baja se toma a la misma altura aproximada a partir de la superficie inferior del vaso que corresponde al nivel de llenado de 500 ml en el vaso (consulte la Figura 5). Utilice el indicador de centrado para evaluar la alineación del elemento de agitación y del vaso. La diferencia entre las lecturas más grande y más pequeña observadas no debe ser superior a 2,0 mm para una rotación de 360°.

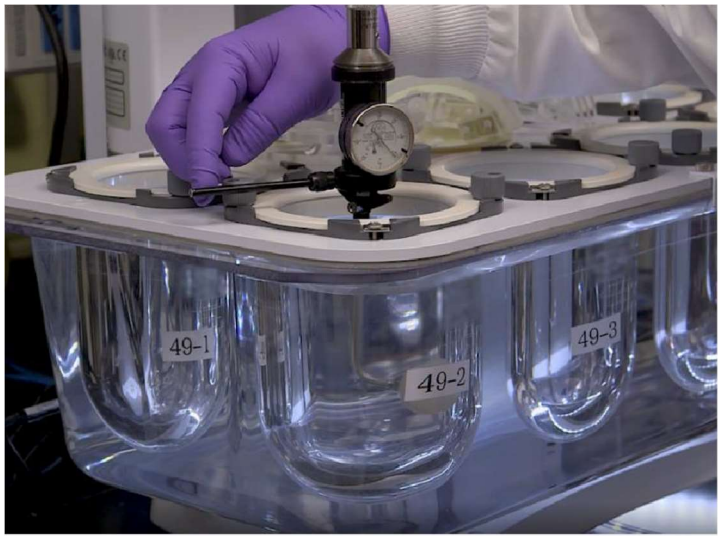

Figura 5. Use un indicador de centrado para determinar la desviación del eje central del vaso, con respecto al elemento de agitación a aproximadamente el nivel de llenado de 500 ml.

5. ***Oscilación de la Canastilla:*** Utilice un comparador analógico para medir la oscilación de cada uno de los elementos de agitación de la canastilla, con la punta de la sonda del comparador analógico en el borde inferior de la canastilla (consulte la Figura 6). Realice la medición de la oscilación total con el elemento de agitación instalado y rotando lentamente 360°. La deflexión total de la punta de la sonda debe ser inferior a 1,0 mm.

6. ***Oscilación de la Paleta***: Mida la oscilación de cada elemento de agitación de la paleta. Utilice un comparador analógico para medir la oscilación para el eje de la paleta en un punto sobre el eje, aproximadamente 1 cm por encima del aspa de la paleta con el elemento de agitación instalado y rotando lentamente 360° (consulte la Figura 4). La deflexión total de la punta de la sonda debe ser inferior a 1,0 mm.

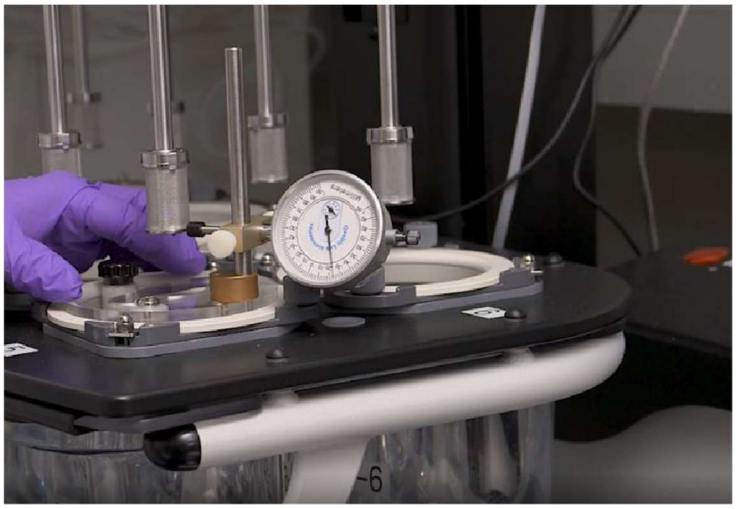

Figura 6. Comparador analógico (runout gauge) que muestra la punta de la sonda en contacto con el borde inferior de la canastilla instalada. (Nota: la medida de la oscilación de la paleta es parecida a la de la punta de la sonda en contacto con el eje de la paleta, dentro de 1 cm de la parte superior del aspa de la paleta).

F. *Velocidad de rotación:* Mida la velocidad de rotación de todos los ejes de los elementos de agitación usando un tacómetro. La velocidad de rotación debe evaluarse tanto a 50 rpm como a 100 rpm. Todas las velocidades medidas deben estar dentro de ± 1 rpm del valor establecido. Si durante un experimento se utiliza una velocidad de rotación mayor o menor, esta velocidad debe evaluarse de la misma manera y con la misma tolerancia aplicada.

G. *Control de Temperatura*: Coloque los vasos que contengan 500 mL de agua a temperatura ambiente en cada posición del sistema. Con el control de temperatura configurado para llegar a
37,0 °C en los vasos, utilice un termómetro calibrado para medir la temperatura del agua en cada vaso. Después de alcanzar el equilibrio, la temperatura media medida en todos los vasos debe estar dentro de un intervalo de 0,4 °C (por ejemplo, entre 36,7° y

37,1°).

IV. Prueba de Verificación del Desempeño (PVT)

Nota: La evaluación debe realizarse para todas las posiciones/vasos en el montaje de disolución.

A. A. *Materiales de Referencia* – Los Materiales de Referencia utilizados en la PVT (ER Prednisona – Estándar de Verificación del Desempeño de la Disolución USP y ER Prednisona USP) deben almacenarse como se describe en el Certificado respectivo que acompaña a cada lote del estándar de referencia de la USP. Las tabletas se envasan individualmente en paquetes de blísteres y en un sobre de aluminio adicional para evitar la exposición a los efectos de la humedad. Al momento de usar las tabletas abra el sobre de aluminio, saque los paquetes de blísteres y empuje las tabletas a través de la lámina protectora del paquete de los blísteres. Use solo tabletas enteras.

B. *Medio De Disolución* – La PVT para los Aparatos 1 y 2 utiliza medios específicos como se describe en el Certificado. El medio está desgasificado.

1. ***Procedimiento de Desgasificación de la USP***: Caliente un volumen apropiado de medio entre 41 °C y 45 °C. Filtre al vacío a través de un filtro de membrana de 0,45 µm (tipo gran volumen y baja presión [HVLP, por sus siglas en ingles] o equivalente). Continúe agitando el medio bajo presión reducida durante 5 minutos adicionales. El vacío medido debe ser inferior a 100 mbar. Los medios desgasificados deben manipularse y utilizarse con cuidado. El contenido de gas disuelto tenderá a incrementarse y los procedimientos que aumentan ya sea el mezclado del medio de disolución o el área de contacto entre la atmósfera y el medio, tenderán a aumentar la velocidad de reequilibrio. Se debe planear un tiempo mínimo para lograr el equilibrio térmico del medio y la corrida debe iniciarse inmediatamente después de ello. Se permiten otros procedimientos de desgasificación, pero debe demostrarse que son equivalentes al procedimiento de la USP. Esto puede verificarse con un medidor de gas disuelto. El burbujeo con nitrógeno o el uso de ultrasonido por sí solo no es un procedimiento de desgasificación adecuado y, por lo tanto, no debe usarse.

2. ***Volumen del Medio de Disolución:*** Medio de disolución para el ER Prednisona – Estándar de Verificación del Desempeño de la Disolución USP –500 ml de agua purificada desgasificada. El volumen medio se mide para que esté dentro de ± 1% del valor especificado. El volumen de medio indicado (por ejemplo, 500 ml) es para mediciones a temperatura ambiente. Como la temperatura de prueba es más alta que la temperatura ambiente, se debe tener en cuenta y permitir la expansión del volumen al calentar. Se puede obtener una medida del volumen de medio más exacta e independiente de la temperatura a través de su

peso (499 g de medio).

3. ***Equilibrio del Medio de Disolución:*** Equilibre la temperatura del medio a 37,0 °C
±0.5°, con los vasos llenos de medio y colocados en el montaje. Mida la temperatura del medio en cada vaso. El medio se equilibra cuando la temperatura ha alcanzado el punto establecido y no cambia entre dos lecturas sucesivas realizadas con no menos de tres minutos de diferencia (un cambio de no más de 0,2° para cada vaso). La temperatura del medio de disolución se confirma en cada vaso al momento del equilibrio antes del inicio de la prueba de disolución y al completar la prueba de disolución.

C. Procedimiento de Disolución

1. ***Altura del Elemento de Agitación:*** Ajuste la distancia entre la parte inferior de la superficie interna del vaso y la parte inferior del elemento de agitación. Utilice calibradores de altura para verificar la distancia entre el fondo del vaso y el elemento de agitación. Mida la distancia para cada posición del vaso. Algunos montajes de prueba permiten ajustar la altura del elemento de agitación antes de iniciar la prueba. Todos los valores deben fijarse a 25,0 mm ± 2,0 mm (entre 23,0 mm y 27,0 mm).

2. ***Canastillas:*** Coloque una tableta en cada una de las canastillas secas. Acople la canastilla a su eje. Se considera que la prueba comienza cuando la canastilla se sumerge en el medio. Iniciar de inmediato la agitación después de que la canastilla esté asegurada a la altura prescrita.

3. ***Paletas:*** Permita que la tableta caiga en el vaso de una manera estandarizada, por ejemplo, a lo largo de la pared del vaso o en el centro del vaso a lo largo del eje de la paleta. Se considera que la prueba comienza cuando la tableta descansa en el fondo del vaso. Las condiciones más reproducibles se presentarán con la muestra ubicada directamente debajo del eje de la paleta (por ejemplo, en el eje del vaso). Inicie de inmediato la agitación después de que la tableta se encuentre debajo de la paleta.

4. ***Cronometrado***: Registre el momento (tiempo) de inicio de la prueba de disolución usando un cronómetro calibrado. El tipo de procedimiento inicial debe permitir la toma y filtración de muestras de todas las posiciones dentro del límite de tolerancia vigente de ± 2% durante un periodo (± 36 segundos para una corrida de 30 minutos). Se puede adaptar el tiempo requerido para muestrear cada vaso, con un inicio escalonado que permita un intervalo mínimo de tiempos de inicio entre vasos, lo cual es recomendable hacer siempre que sea posible.

5. ***Observaciones:*** Registre con cuidado cualquier observación visual de la prueba de disolución, como la oscilación de la canastilla, la formación de burbujas de aire y la condición o el movimiento de las partículas de la tableta en desintegración.

6. ***Muestreo***: La toma y la filtración de la alícuota de la muestra concluyen el intervalo de prueba. Después de 30 minutos de prueba y con rotación continua, retire una porción del medio de disolución de cada vaso, aproximadamente 30 mL. Las muestras deben tomarse de una zona a mitad de la distancia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o del aspa de la paleta, a no menos de 1 cm de la pared del vaso.

7. ***Filtración de Muestras***: Filtre inmediatamente cada muestra a través de un filtro para jeringa (tipo PVDF de 0,45 µm o equivalente), desechando la primera porción de 5 mL del filtrado. [Nota: Los filtros equivalentes proveerán un filtrado con una respuesta analítica dentro del 1 % del de la solución sin filtrar. El volumen de descarte depende del filtro y puede no ser idéntico al recomendado en este documento.] Antes del análisis UV enfríe, a temperatura ambiente, las muestras de disolución filtradas. No centrifugue la muestra. Para cada vaso debe usarse un filtro, una cánula y una jeringa nuevos, limpios e independientes.

8. ***Muestreo Automatizado***: Si se usan, los métodos de muestreo automatizado y las sondas de filtro entonces deben validarse contra el método de muestreo manual. Las variables incluyen el arrastre de mediciones anteriores desde superficies del sistema expuestas a la solución de prueba, el tiempo de retardo para el análisis espectrofotométrico en línea, el volumen de purga de la línea y la interferencia del filtro.

[NOTA: La tolerancia del tiempo de extracción de la muestra (± 2 %) debe ser mantenida por la velocidad y el volumen de muestreo del sistema automatizado.]

D. Procedimiento Analítico

1. ***Espectrofotometría en el ultravioleta (UV***) - La luz UV se utiliza para determinar la concentración de prednisona disuelta de la tableta del ER Prednisona – Estándar de Verificación del Desempeño de la Disolución USP. La absorbancia de la solución muestra se compara con la del material estándar de referencia apropiado disuelto en el medio de disolución. Elabore dos preparaciones estándar independientes, un estándar de trabajo y un estándar de control. De no haber datos de estabilidad de respaldo, los estándares deben prepararse y usarse en un plazo de 24 horas.

a) A continuación, se presenta un ejemplo del procedimiento para la preparación de soluciones estándar de referencia:

Solución estándar de Prednisona: Transferir aproximadamente 25 mg de ER Prednisona USP a un matraz volumétrico de 25,0 mL. Disolver en aproximadamente 10 mL de alcohol (etanol o metanol de grado reactivo) con ultrasonido. Después de enfriar a temperatura ambiente, diluir a volumen con alcohol. Diluir 5,0 mL de la solución madre a 500,0 mL con agua purificada para obtener una concentración final de alrededor de 0,01 mg/mL.

b) Realice mediciones UV a la longitud de onda de máxima absorción. Para Prednisona use 242 nm. La absorbancia de la solución se mide en una celda de cuarzo con una longitud de paso de 1,0 cm. Usando la ley de Beer, los valores de absortividad calculados (unidades de absorbancia por mg/mL) de los estándares de trabajo y de control deben concordar entre sí con una aproximación de 1,0 %.

E. *Diseño e interpretación del estudio de PVT*: La PVT está diseñada para usarse tanto en un procedimiento de una etapa o de dos etapas. La prueba de una sola etapa sirve como procedimiento predeterminado. La prueba opcional de dos etapas se compone del análisis de dos corridas de datos y se aplica a montajes con menos de 12 posiciones. La Tabla 1 muestra el número de muestras recolectadas para montajes de diferentes configuraciones en los procedimientos de una etapa o dos etapas.

Tabla 1. Tamaño del conjunto de datos para pruebas de una etapa y de dos etapas.

	Número de datos		
Número de posiciones en el montaje de prueba	Prueba de una sola etapa	Primera etapa de la prueba de dos etapas	Segunda etapa de la prueba de dos etapas (total)
6	12	6	12
7	14	7	14
8	16	8	16
12	12	—	—

[Nota: Para un montaje de prueba de doce posiciones, solo se realiza la prueba de una etapa.]

1. ***Resultados de la prueba:*** Calcule el porcentaje disuelto en cada vaso del montaje. Determine la media geométrica y el coeficiente de variación % (%CV). El proceso es el siguiente:

a) Prueba de una sola etapa

1. Determine el porcentaje disuelto, en el tiempo de muestreo especificado, para cada posición en el montaje. Transforme los resultados del porcentaje disuelto a la escala logarítmica natural y determine la media y la varianza. Para montajes con 12 posiciones (12 vasos de disolución), no se requieren hacer pruebas adicionales.
2. Para montajes con menos de 12 posiciones, repita la prueba del Paso 1 con un grupo adicional de tabletas. Nuevamente, después de transformar los resultados del porcentaje disuelto a la escala logarítmica natural, determine la media y la varianza.
3. Calcule el promedio de las dos medias y de las dos varianzas obtenidas en los Pasos 1 y 2. (Utilice los resultados del Paso 1 solo para montajes que tienen 12 posiciones).
4. Convierta los resultados del Paso 3 a una media geométrica (GM) y a un coeficiente de variación porcentual (%CV). Consulte el ejemplo del cálculo a continuación para obtener más detalles.
5. Compare los resultados del Paso 4 con los criterios de aceptación de una **Sola Etapa** en el Certificado proporcionado con el lote del ER Prednisona - Estándar de Verificación del Desempeño de la Disolución USP utilizado en la prueba. La GM no debe caer fuera de los intervalos que se muestran en el

certificado del lote y el %CV no debe ser mayor que el límite. Si ambos cumplen con los criterios, el montaje ha pasado la PVT.

b) Prueba de Dos Etapas opcional: Un laboratorio puede optar por implementar la PVT como una Prueba de Dos Etapas. La Prueba de Dos Etapas es un medio estadísticamente válido de permitir la posibilidad de detener la prueba en la primera etapa con un intervalo de GM más estricto y un límite de %CV más bajo. A continuación, se presentan las instrucciones paso a paso para la prueba de dos etapas.

1. Determine el porcentaje disuelto, en el tiempo de muestreo especificado, para cada posición en el montaje. Después de transformar los resultados del porcentaje disuelto a la escala logarítmica natural, determine la media y la varianza.
2. Convierta los resultados del Paso 1 a GM y %CV y compárelos con los criterios de aceptación de la **1.ª Etapa de las Dos Etapas**. La GM no debe caer fuera de los intervalos que se muestran en el certificado del lote y el %CV no debe ser mayor que el límite. Para el cálculo de la GM y el %CV, consulte el ejemplo del cálculo a continuación para obtener más detalles.
3. Si los resultados del Paso 2 satisfacen ambos criterios de aceptación detenga la prueba; el montaje ha pasado la PVT. De lo contrario, continúe con el Paso 4.
4. Repita el Paso 1 con un grupo adicional de tabletas y después de transformar los resultados del porcentaje disuelto a la escala logarítmica natural, determine la media y la varianza para los datos obtenidos en este paso.
5. Promedie las dos medias y las dos varianzas obtenidas en los Pasos 1 y 4.
6. Convierta los resultados del Paso 5 a una media geométrica (GM) y a un coeficiente de variación porcentual (%CV). Para el cálculo de la GM y el %CV, consulte el ejemplo del cálculo a continuación para obtener más detalles.
7. Compare los resultados del Paso 6 con los criterios de aceptación de la **2da Etapa de las Dos Etapas**. La GM no debe caer fuera de los intervalos que se muestran en el certificado del lote y el %CV no debe ser mayor que el límite. Si ambos cumplen los criterios de aceptación, el montaje ha pasado la PVT.

c) Ejemplo de cálculo (expresado como funciones de hoja de cálculo de Microsoft Excel®):

<u>Corrida 1</u>: $x_1, x_2, ..., x_n$ en escala logarítmica natural: Ln x_1, Ln x_2, …, Ln x_n

Corrida 2: $x_1, x_2, ..., x_{2n}$ en escala logarítmica natural: Ln x_{n+1}, Ln x_{n+2}, ..., Ln x_{2n}

1ra Etapa de la prueba de Dos Etapas para n = 6, 7, u 8 y una Sola Etapa para n = 12: GM1 = exp (promedio (Ln x_1: Ln x_n))
%CV = 100*sqrt (exp (var (Ln x_1: Ln x_n))-1)

Una sola Etapa o 2nda Etapa de Dos Etapas para n = 6, 7, u 8:
GM = exp (promedio (promedio (Ln x_1: Ln x_n), promedio (Ln x_{n+1}: Ln x_{2n}))) = exp (promedio (ln x_1: Ln x_{2n}))
%CV = 100*sqrt (exp (promedio (var (Ln x_1: Ln x_n), var (Ln x_{n+1}: Ln x_{2n})))-1)

d) Criterios: La media geométrica y el %CV de los datos del procedimiento de disolución se comparan con los criterios de aceptación apropiados. Los criterios de aceptación se proporcionan en el Certificado para el lote del ER Prednisona – Estándar de Verificación del Desempeño de la Disolución USP utilizado. [Nota: Todos los valores deben calcularse basándose en la cantidad declarada en la etiqueta, para cada una de las tabletas utilizadas del ER Prednisona – Estándar de Verificación del Desempeño de la Disolución USP (es decir, 10 mg para el ER Prednisona – Estándar de Verificación del Desempeño de la Disolución de USP). El peso real de la tableta no es relevante para los cálculos.]

e) La página web de la USP cuenta con una herramienta que puede utilizar para hacer cálculos (https://apps.usp.org/app/USPNF/pvtCalculationTool/)

2. ***Periodicidad/Frecuencia***: La USP recomienda la siguiente periodicidad asociada con la calibración mecánica y los procedimientos de la Prueba de Verificación del Desempeño

a) Calibración mecánica: Realizada en intervalos de seis meses.

b) Prueba de Verificación del Desempeño: Realizada en intervalos de seis meses. Se requiere la PVT para un aparato específico, si ese aparato se usa en el montaje de prueba. Solo necesitan evaluarse ambos Aparatos 1 y 2 si los dos se utilizan en el montaje de prueba.

c) La calibración mecánica y la PVT también deben realizarse durante la instalación, el cambio de ubicación, el reemplazo de elementos individuales (por ejemplo, vasos, canastillas o paletas) o la reparación del montaje.